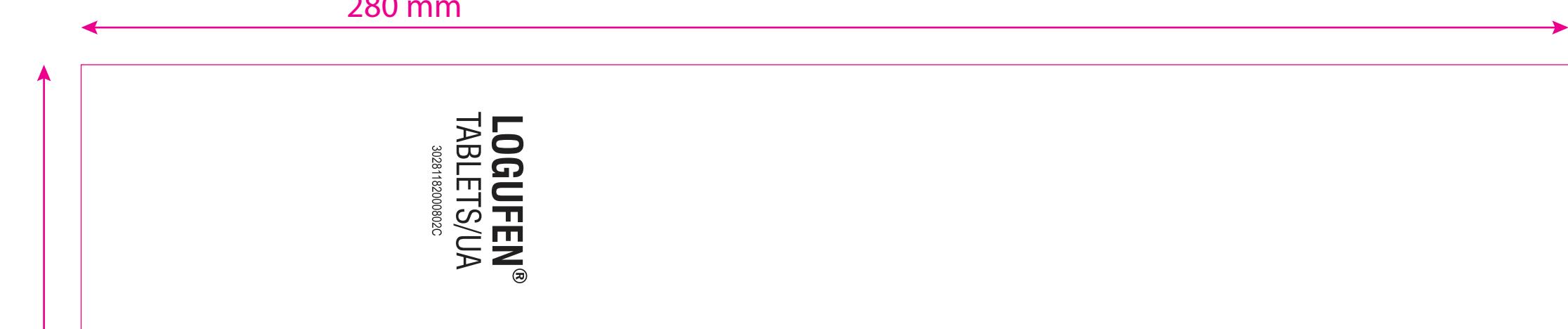


280 mm

**ІНСТРУКЦІЯ  
для медичного застосування лікарського засобу****ЛОГУФЕН®  
(LOGUFEN®)****Склад:**

Діюча речовина: леветирацетам (levetiracetam);

1 таблетка, вкрита плівкою оболонкою, містить леветирацетам 250 мг або 500 мг; додоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, пovidon, натрію кроскармелоза, кремній діоксид колоїдний безводний, магнієвий стеарат; **плівкове покриття:** таблетки по 250 мг: Opradry (II) 85G68918 білий (спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), тальк, поліптиленгіколь, лецитин); таблетки по 500 мг: Opradry (II) 85G52482 жовтий (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171), поліптиленгіколь, лецитин, залоза оксид жовтий (Е 172)).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівкою оболонкою.**Основні фізико-хімічні властивості:**

таблетки по 250 мг: овалні таблетки, вкриті плівкою оболонкою від білого до майже білого кольору, з розподільною рискою з одного боку;

таблетки по 500 мг: овалні таблетки, вкриті плівкою оболонкою жовтого кольору, з розподільчою рискою з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Леветирацетам.

Код ATХ N03AX14.

**Фармакодинамічні властивості.****Фармакодинаміка.**

Леветирацетам є похідним пріроліду (S-енантіомер альфа-етил-2-оксо-1-пріролідин-ацетаміду), за хімічною структурою відрізняється від відомих протиепілептичних лікарських засобів.

**Механізм дії**

Механізм дії леветирацетаму недостатньо вивчений. На підставі проведених досліджень *in vitro* та *in vivo* припускається, що леветирацетам впливає на внутрішньонейрональні рівні  $Ca^{2+}$  шляхом часткового пригнічення току через  $Ca^{2+}$ -канали N-типу та зниження вивільнення  $Ca^{2+}$  з інтронейрональних депо. Він також частково нівелює пригнічення ГАМК- та гіпнерегульованого струму, зумовлене дією цинку та β-карбопінами. Крім того, у процесі дослідження *in vitro* леветирацетам з'являвся зі специфічними ділянками у тканинах мозку гризуни. Місцем з'явлення є блок синаптичних везикул 2A, що бере участь у злитті везикул та вивільненні нейротрансмітерів. Споріднено з *in vitro* леветирацетаму та відповідним аналогами у блок синаптичних везикул 2A корелюється з потужністю їх протимісцької дії у моделях аудіогененої епіліпсії у миші. Ці результати дають змогу припустити, що взаємодія між леветирацетамом та блоком синаптичних везикул 2A може частково пояснювати механізм противіепілептичної дії препарату.

**Фармакодинамічні ефекти**

Леветирацетам забезпечує захист від судом у широкому спектрі моделей парціальних та первинногенералізованих нападів у тварин, не спричинюючи просудомого ефекту. Основний метаболіт неактивний.

У людини активність препарату підтверджена як щодо фокальних, так і щодо генералізованих епілептических нападів (епіліптиформні прояви/фотопароксизмальна реакція), що свідчить про широкий спектр фармакодинамічного профілю леветирацетаму.

**Фармакокінетика.**

Леветирацетам характеризується високою розчинністю та проникністю. Фармакокінетика носить лінійний характер, не залежить від часу та характеризується низькою між- та інтраєубіктою мінливістю. Після повторного застосування препарату кілерен не змінюється. Ознака впливу статі, раси чи циркадного ритму на фармакокінетику не відзначалася. Профіль фармакокінетики буде подібним з здоровими добровільцями на епіліпсію.

Завдяки повному та лінійному всмоктуванню рівень препарату у плазмі крові може передбачати, виходячи з пероральної дози леветирацетаму, виражено в міліграмах (мг) на кілограм (кг) маси тіла. Тому відстежувати плазмовий рівень леветирацетаму немає потреби.

У дорослих та дітей відзначалася значна кореляція між концентрацією препарату у спині та плазмі крові (співвідношення концентрацій у спині/плазмі крові коливалося від 1 до 1,7 після прийому таблеток для перорального застосування та через 4 години після прийому орального розчину).

**Дорослі та підлітки****Всмоктування**Леветирацетам швидко всмоктується після перорального застосування. Абсолютна пероральна біодоступність близька до 100 %. Максимальна концентрація у плазмі крові ( $C_{max}$ ) досягається через 1,3 годин після прийому препарату. Рівноважний стан досягається через 2 дні застосування препарату 2 рази на добу.  $C_{max}$  зазвичай становить 31 мкг/л та 43 мкг/л після разової дози 1000 мг та повторної дози 1000 мг 2 рази на добу відповідно. Ступінь всмоктування не залежить від дози та не змінюється під дією ін'єкції.**Розподіл**

Даних щодо розподілу препарату у тканинах людини немає. Ні леветирацетам, ні його основний метаболіт значим чином не з'являється з білками плазми крові (&lt; 10 %). Об'єм розподілу леветирацетаму становить від 0,5 до 0,7 л/кг, що приблизно дорівнює загальному обсягу води в організмі.

**Метаболізм**

Метаболізм леветирацетаму у людини не зважений. Основним шляхом метаболізму (24 % дози) є ферментний гідроліз ацетамідної групи. Ізоформи пінчікового цитохрому P450 людини (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 1A2), глукuronілтрансферази (UGT1A1, UGT1A6) та епоксидгідроксилаза. Також леветирацетам не пригнічує глукуронізацію вальпроєїнів.

У культурі гепатоцитів людини леветирацетам має слабкий вплив або ж зовсім не впливає на кон'югацію CYP1A2, SULT1E1 або UGT1A1. У високих концентраціях (680 мкг/мл) леветирацетам спричиняє спливку ацетаміду зі зменшеною індукцією цитохрому P450 людини (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 1A2), глукuronілтрансферази (UGT1A1, UGT1A6) та епоксидгідроксилази.

Леветирацетам характеризується високою розчинністю та проникністю. Фармакокінетика носить лінійний характер, не залежить від часу та характеризується низькою між- та інтраєубіктою мінливістю. Ознака впливу статі, раси чи циркадного ритму на фармакокінетику не відзначалася. Профіль фармакокінетики буде подібним з здоровими добровільцями на епіліпсію.

Леветирацетам з'являється з білками плазми крові (&lt; 10 %). Об'єм розподілу леветирацетаму становить від 0,5 до 0,7 л/кг, що приблизно дорівнює загальному обсягу води в організмі.

**Метаболізм**

Метаболізм леветирацетаму у людини не зважений. Основним шляхом метаболізму (24 % дози) є ферментний гідроліз ацетамідної групи. Ізоформи пінчікового цитохрому P450 людини (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 1A2), глукuronілтрансферази (UGT1A1, UGT1A6) та епоксидгідроксилаза. Також леветирацетам не пригнічує глукуронізацію вальпроєїнів.

У культурі гепатоцитів людини леветирацетам має слабкий вплив або ж зовсім не впливає на кон'югацію CYP1A2, SULT1E1 або UGT1A1. У високих концентраціях (680 мкг/мл) леветирацетам спричиняє спливку ацетаміду зі зменшеною індукцією цитохрому P450 людини (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 1A2), глукuronілтрансферази (UGT1A1, UGT1A6) та епоксидгідроксилази.

Леветирацетам характеризується високою розчинністю та проникністю. Фармакокінетика носить лінійний характер, не залежить від часу та характеризується низькою між- та інтраєубіктою мінливістю. Ознака впливу статі, раси чи циркадного ритму на фармакокінетику не відзначалася. Профіль фармакокінетики буде подібним з здоровими добровільцями на епіліпсію.

Леветирацетам з'являється з білками плазми крові (&lt; 10 %). Об'єм розподілу леветирацетаму становить від 0,5 до 0,7 л/кг, що приблизно дорівнює загальному обсягу води в організмі.

**Порушення функції печінки**

Леветирацетам не змінюється у пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції печінки. У більшості пацієнтів зі тяжкими порушеннями функції печінки рекомендується коригувати підтримуючу дозу леветирацетаму відповідно до кілерену.

У пацієнтів з ануриєю та термінальною стадією хвороби нирок період напіввиведення становив приблизно 25 та 3,1 години відповідно у період між сеансами діалізу та під час його проведення. Протягом типового 4-годинного сеансу діалізу виведилося 51 % леветирацетаму.

Порушення функції печінки

Леветирацетам не змінюється у пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції печінки. У більшості пацієнтів зі тяжкими порушеннями функції печінки леветирацетаму був знижений більш ніж на 50 % внаслідок супутнього порушення функції печінки.

Леветирацетам характеризується високою розчинністю та проникністю. Фармакокінетика носить лінійний характер, не залежить від часу та характеризується низькою між- та інтраєубіктою мінливістю. Ознака впливу статі, раси чи циркадного ритму на фармакокінетику не відзначалася. Профіль фармакокінетики буде подібним з здоровими добровільцями на епіліпсію.

Леветирацетам з'являється з білками плазми крові (&lt; 10 %). Об'єм розподілу леветирацетаму становить від 0,5 до 0,7 л/кг, що приблизно дорівнює загальному обсягу води в організмі.

**Порушення функції нирок**

Леветирацетам характеризується високою розчинністю та проникністю. Фармакокінетика носить лінійний характер, не залежить від часу та характеризується низькою між- та інтраєубіктою мінливістю. Ознака впливу статі, раси чи циркадного ритму на фармакокінетику не відзначалася. Профіль фармакокінетики буде подібним з здоровими добровільцями на епіліпсію.

Леветирацетам з'являється з білками плазми крові (&lt; 10 %). Об'єм розподілу леветирацетаму становить від 0,5 до 0,7 л/кг, що приблизно дорівнює загальному обсягу води в організмі.

**Порушення функції печінки**

Леветирацетам характеризується високою розчинністю та проникністю. Фармакокінетика носить лінійний характер, не залежить від часу та характеризується низькою між- та інтраєубіктою мінливістю. Ознака впливу статі, раси чи циркадного ритму на фармакокінетику не відзначалася. Профіль фармакокінетики буде подібним з здоровими добровільцями на епіліпсію.

Леветирацетам з'являється з білками плазми крові (&lt; 10 %). Об'єм розподілу леветирацетаму становить від 0,5 до 0,7 л/кг, що приблизно дорівнює загальному обсягу води в організмі.

**Порушення функції нирок**

Леветирацетам характеризується високою розчинністю та проникністю. Фармакокінетика носить лінійний характер, не залежить від часу та характеризується низькою між- та інтраєубіктою мінливістю. Ознака впливу статі, раси чи циркадного ритму на фармакокінетику не відзначалася. Профіль фармакокінетики буде подібним з здоровими добровільцями на епіліпсію.

Леветирацетам з'являється з білками плазми крові (&lt; 10 %). Об'єм розподілу леветирацетаму становить від 0,5 до 0,7 л/кг, що приблизно дорівнює загальному обсягу води в організмі.

**Порушення функції печінки**

Леветирацетам характеризується високою розчинністю та проникністю. Фармакокінетика носить лінійний характер, не залежить від часу та характеризується низькою між- та інтраєубіктою мінливістю. Ознака впливу статі, раси чи циркадного ритму на фармакокінетику не відзначалася. Профіль фармакокінетики буде подібним з здоровими добровільцями на епіліпсію.

Леветирацетам з'являється з білками плазми крові (&lt; 10 %). Об'єм розподілу леветирацетаму становить від 0,5 до 0,7 л/кг, що приблизно дорівнює загальному обсягу води в організмі.

**Порушення функції нирок**

Леветирацетам характеризується високою розчинністю та проникністю. Фармакокінетика носить лінійний характер, не залежить від часу та характеризується низькою між- та інтраєубіктою мінливістю. Ознака впливу статі, раси чи циркадного ритму на фармак

280 mm

565 mm

недостатністю»).  
**Ниркова недостатність**  
Добова доза повинна бути індивідуально скоригована відповідно до стану функціонування нирок.  
Для коригування дози дорослим використовувати наведену нижче таблицю.  
Для коригування дози за таблицею необхідно визначити рівень кілоренсу креатиніну (КК) у мл/хв.  
КК для дорослих та підлітків з масою тіла більше 50 кг можна розрахувати, виходячи з концентрації сироваткового креатиніну, за формулою:

$$\text{КК (мл/хв)} = \frac{[140 - \text{вік (роки)}] \times \text{маса тіла (кг)}}{72 \times \text{КК сироватки крові (мг/дл)}} \times 0,85 \text{ (для жінок).}$$

Потім КК коригується відповідно до площин поверхні тіла (ППТ), як показано далі:

$$\text{КК (мл/хв/1,73m^2)} = \frac{\text{КК (мл/хв/1,73m^2)}}{\text{ППТ пацієнта (m^2)}} \times 1,73.$$

Таблиця 1  
Режим дозування при нирковій недостатності для дорослих та підлітків з нирковою недостатністю з масою тіла більше 50 кг

Ступінь тяжкості ниркової недостатності	Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 m <sup>2</sup> )	Режим дозування
Нормальна функція нирок	≥ 80	500 - 1500 мг 2 рази на добу
Легкий ступінь	50-79	500 - 1000 мг 2 рази на добу
Середній ступінь	30-49	250 - 750 мг 2 рази на добу
Тяжкий ступінь	< 30	250 - 500 мг 2 рази на добу
Термінальна стадія (пацієнти, які перебувають на діалізі <sup>(1)</sup> )	-	500 - 1000 мг 1 раз на добу <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> У перший день лікування леветирацетаму рекомендуються прийом навантажувальної дози 750 мг.

<sup>(2)</sup> Після діалізу рекомендуються прийом додаткової дози 250-500 мг.

Для дітей з нирковою недостатністю дозу леветирацетаму необхідно коригувати відповідно до функції нирок, оскільки кліренс леветирацетаму пов'язаний із функцією нирок. Ця рекомендація ґрунтуються на дослідженнях з участю дорослих пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Для підлітків, дітей та немовлят КК у мл/хв/1,73 m<sup>2</sup> можна розрахувати з огляду на концентрацію креатиніну в сироватці крові (мг/дл), використовуючи таку формулу (формула Шварца):

$$\text{Зріст (см)} \times \text{КК (мл/хв/1,73 m^2)} = \frac{\text{Зріст (см)} \times \text{КК сироватки крові (мг/дл)}}{100}.$$

У дітей віком до 13 років та підлітків-дівчаток ks = 0,55; у підлітків-хлопчиків ks = 0,7.

Таблиця 2  
Рекомендації щодо корекції дози для дітей (віком від 6 років) та підлітків із порушеннями функції нирок з масою тіла менше 50 кг

Ступінь тяжкості ниркової недостатності	Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 m <sup>2</sup> )	Діти віком від 6 років та підлітки з масою тіла менше 50 кг <sup>(1)</sup>
Нормальна функція нирок	≥ 80	10-30 мг/кг (0,10-0,30 мл/кг) 2 рази на добу
Легкий ступінь	50-79	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 2 рази на добу
Середній ступінь	30-49	5-15 мг/кг (0,05-0,15 мл/кг) 2 рази на добу
Тяжкий ступінь	< 30	5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг) 2 рази на добу
Термінальна стадія (пацієнти, які перебувають на діалізі) <sup>(2)</sup>	-	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 1 раз на добу <sup>(2)(3)</sup>

<sup>(1)</sup> Для дозування до 250 мг, для дітей, не кратних 250 мг, коли рекомендоване дозування неможливо отримати прийомом декількох таблеток, а також для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетки, слід застосовувати оральний розчин леветирацетаму (100 мг/мл).

<sup>(2)</sup> У перший день лікування рекомендуються застосувати навантажувальну дозу леветирацетаму 15 мг/кг (0,15 мл/кг).

<sup>(3)</sup> Після діалізу рекомендуються застосувати додаткову дозу 5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг).

**Печінкова недостатність**  
Пацієнтам з легкими і помірними порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки кліренс креатиніну може не повною мірою відображати ступінь тяжкості ниркової недостатності. Тому, якщо кліренс креатиніну становить < 60 мл/хв/1,73 m<sup>2</sup>, підтримуючу добову дозу рекомендуються зменшити на 50%.

**Діти**  
Лікар повинен призначати найбільш відповідну лікарську форму, дозування і форму випуску леветирацетаму залежно від віку, маси тіла і дози.

Леветирацетам у формі таблеток не рекомендовано для застосування дітям віком до 6 років. Цій групі пацієнтів бажано застосовувати леветирацетам у формі орального розчину.

Крім того, наявні дозування таблеток не рекомендовано для початкового лікування дітей з масою тіла до 25 кг, для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетки, або для застосування доз до 250 мг. Вікові обмеження, зумовлені формою завхворювання, надані у розділі «Показання». У всіх вищезгаданих випадках слід спідозичнати лікування леветирацетамом у формі орального розчину.

**Монотерапія**  
Безпека та ефективність застосування леветирацетаму як монотерапії дітям і підліткам віком до 16 років не встановлені.

Дані відсутні.

**Підлітки (віком 16-17 років) із масою тіла від 50 кг із парциальними нападами з вторинною генералізацією або без такої, у яких ходить бланкостований епіліпсією**

Діти, вище зразі «Дорослі (від 18 років) та підлітки (віком від 12 до 17 років) з масою тіла менше 50 кг

Немовлятам і дітям віком до 6 років бажано застосовувати леветирацетам у формі орального розчину.

Дітям віком від 6 років оральний розчин леветирацетаму слід застосовувати для дозування препарату до 250 мг, для доз, не кратних 250 мг, коли рекомендоване дозування неможливо отримати прийомом декількох таблеток, а також для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетки.

Для усіх показань слід застосовувати найменшу ефективну дозу. Початкова доза для дитини або підлітка з масою тіла 25 кг повинна становити 250 мг 2 рази на добу, максимальна доза – 750 мг 2 рази на добу.

Для дітей з масою тіла більше 250 мг дозування для усіх показань призначаються за схемою, наведеною для дорослих.

Діти, вище зразі «Дорослі (≥ 18 років) та підлітки (12-17 років) з масою тіла від 50 кг» для усіх показань.

**Допоміжна терапія для немовлят віком від 1 до 6 місяців**

Немовлятам застосовують препарат у формі орального розчину.

**Діти.**  
Леветирацетам у формі таблеток не рекомендовано для застосування дітям віком до 6 років. Оральний розчин леветирацетаму слід застосовувати немовлятам віком від 1 місяця.

При передозуванні леветирацетаму спостерігалися сонливість, збудження, агресія, пригнічення дихання, пригнічення свідомості, кома.

**Лікування**  
У випадку гострого передозування необхідно промивати шлунок або викликати блювання. Спеціального антидоту немає. При необхідності проводити симптоматичне лікування, у т.ч. з використанням гемодіалізу (виводиться до 60 % леветирацетаму та встановленіми показаннями при епіліпсії).

Побічні реакції.  
Найчастіше повідомляється про такі побічні реакції як назофарінг, сонливість, головний біль, підвищена втомлюваність і запаморочення. Профіль побічних реакцій, що наводиться, ґрунтуються на узагальнюючому аналізі даних плацебо-контрольованих клінічних випробувань. Ці дані доповнюються застосуванням леветирацетаму у діяльності ниркової системи та інших органів та систем.

Леветирацетам у випадку передозування необхідно промивати шлунок або викликати блювання. Спеціального антидоту немає. При необхідності проводити симптоматичне лікування, у т.ч. з використанням гемодіалізу (виводиться до 60 % леветирацетаму та встановленіми показаннями при епіліпсії).

Побічні реакції, про які повідомляється у кінцевих дослідженнях (стосовно дорослих, підлітків, дітей і немовлят) залежно від віку, маси тіла і дози.

Леветирацетам у випадку передозування необхідно промивати шлунок або викликати блювання. Спеціального антидоту немає. При необхідності проводити симптоматичне лікування, у т.ч. з використанням гемодіалізу (виводиться до 60 % леветирацетаму та встановленіми показаннями при епіліпсії).

Побічні реакції, про які повідомляється у кінцевих дослідженнях (стосовно дорослих, підлітків, дітей і немовлят) залежно від віку, маси тіла і дози.

Леветирацетам у випадку передозування необхідно промивати шлунок або викликати блювання. Спеціального антидоту немає. При необхідності проводити симптоматичне лікування, у т.ч. з використанням гемодіалізу (виводиться до 60 % леветирацетаму та встановленіми показаннями при епіліпсії).

Побічні реакції, про які повідомляється у кінцевих дослідженнях (стосовно дорослих, підлітків, дітей і немовлят) залежно від віку, маси тіла і дози.

Леветирацетам у випадку передозування необхідно промивати шлунок або викликати блювання. Спеціального антидоту немає. При необхідності проводити симптоматичне лікування, у т.ч. з використанням гемодіалізу (виводиться до 60 % леветирацетаму та встановленіми показаннями при епіліпсії).

Побічні реакції, про які повідомляється у кінцевих дослідженнях (стосовно дорослих, підлітків, дітей і немовлят) залежно від віку, маси тіла і дози.

Леветирацетам у випадку передозування необхідно промивати шлунок або викликати блювання. Спеціального антидоту немає. При необхідності проводити симптоматичне лікування, у т.ч. з використанням гемодіалізу (виводиться до 60 % леветирацетаму та встановленіми показаннями при епіліпсії).

Побічні реакції, про які повідомляється у кінцевих дослідженнях (стосовно дорослих, підлітків, дітей і немовлят) залежно від віку, маси тіла і дози.

Леветирацетам у випадку передозування необхідно промивати шлунок або викликати блювання. Спеціального антидоту немає. При необхідності проводити симптоматичне лікування, у т.ч. з використанням гемодіалізу (виводиться до 60 % леветирацетаму та встановленіми показаннями при епіліпсії).

Побічні реакції, про які повідомляється у кінцевих дослідженнях (стосовно дорослих, підлітків, дітей і немовлят) залежно від віку, маси тіла і дози.

Леветирацетам у випадку передозування необхідно промивати шлунок або викликати блювання. Спеціального антидоту немає. При необхідності проводити симптоматичне лікування, у т.ч. з використанням гемодіалізу (виводиться до 60 % леветирацетаму та встановленіми показаннями при епіліпсії).

Побічні реакції, про які повідомляє